

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию Лебедевой Екатерины Игоревны на тему:

«Персонафицированная прегравидарная подготовка пациенток с ранней потерей первой беременности и гипофибринолизом», представленную на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
14.01.01 – акушерство и гинекология

Актуальность избранной темы. Актуальность проблемы самопроизвольных выкидышей обусловлена их стабильной высокой частотой распространенности без тенденции к снижению, несмотря на достижения современной медицины, а также связанными с ними репродуктивными перинатальными потерями; психоэмоциональным стрессом для женщины и семьи, ожидающих ребенка [RCOG, 2011; Garrido-Gimenez C, Alijotas-Reig J., 2015; Адамян Л.В. и др. (РОАГ), 2016; ESHRE, 2017; Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., 2019]. По данным официальной статистики, 10-20% клинически диагностированных беременностей заканчиваются выкидышем в сроки до 22 недель [Адамян Л.В. и др. (РОАГ), 2016], частота повторных самопроизвольных выкидышей составляет 1-5% [ESHRE, 2017].

В фокусе современных представлений невынашивание беременности рассматривается как универсальный, интегрированный ответ женского организма на любое неблагополучие в состоянии здоровья беременной, плода, окружающей среды и многих других факторов [Сидельникова В.М., Сухих Г.Т., 2010; Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А., 2018; Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Анохова Л.И., 2019]. Вклад и роль каждого генетического и средового фактора имеют существенные индивидуальные различия.

Равновесие между прокоагулянтным и фибринолитическим звеньями системы гемостаза играет значимую роль для полноценной имплантации и nidации плодного яйца в эндометрий, морфофункциональной состоятельности плаценты [Белокриницкая Т.Е. и др., 2009; 2019]. В настоящее время патогенез ранних потерь беременности рассматривают, в том числе, с позиций нарушений в системе гемостаза и фибринолиза [Галайко М.В. и др., 2017; Klainbart S. et al., 2017]. Согласно современным представлениям, ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) очень важен для реализации репродуктивной функции [Ye Y. et al., 2017], при этом известно, что повышение уровня PAI-1 может способствовать развитию тромбозов и воспаления, которые непосредственно и приводят к потере беременности [Jeon Y.J. и et al., 2013].

При этом всё ещё остаются нерешенными вопросы прегравидарной подготовки пациенток с ранней потерей первой беременности и гипофибринолизом. Данная задача и легла в основу диссертационного

исследования Е.И. Лебедевой, определившей целью своей работы улучшение репродуктивных исходов у пациенток с ранней потерей первой беременности и снижением фибринолитической активности сосудистой стенки с помощью персонифицированной прегравидарной подготовки.

Исходя из изложенного, заключаем, что проблема, разрабатываемая Е.И. Лебедевой, посвящена актуальной медико-социальной проблеме, имеет важное значение для акушерства и репродуктивной медицины и представляется нам актуальной и значимой в теоретическом и практическом аспектах.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации Е.И. Лебедевой, не вызывает сомнений и обусловлена:

- во-первых, грамотно спланированным дизайном исследования, включающим 3 этапа, два из которых – проспективное наблюдение.

- во-вторых, достаточным количеством объектов, включенных в исследование:

1 этап – 212 супружеских пар с потерей первой беременности в анамнезе (основная группа), 100 супружеских пар с благополучным завершением первой беременности (контрольная группа);

2 этап – проспективное обсервационное исследование временных серий (n=40);

3 этап – 114 пациенток с персонифицированной прегравидарной подготовкой с коррекцией фибринолитических реакций с помощью курса перемежающей пневматической компрессии (основная группа), 90 – прегравидарная подготовка без воздействия на систему фибринолиза (группа сравнения).

- в-третьих, избранные диссертантом клинические и лабораторные методы исследования современны, полностью соответствуют поставленным задачам; исследования системы гемостаза и фибринолиза выполнены в специализированных и лицензированных учреждениях (на базе Алтайского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» МЗ РФ и диагностической лаборатории ООО «ИНВИТРО-Сибирь»);

- в-четвертых, автором использованы адекватные характеру распределения изучаемых признаков современные методы статистического анализа, выполненные с помощью лицензионных статистических пакетов программ MedCalc Version 18.2.1 (лицензия Z2367-F3DD4-83E2E8-A6963-ED902), Statistica 10 и MS Excel 2013.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов. Научная новизна не вызывает сомнений. Приоритетными являются актуальные

сведения, **полученные автором**, по прогнозированию повторных ранних репродуктивных потерь у пациенток с потерей первой беременности. Во-первых, впервые определен гипофибринолиз в качестве информативного предиктора ранних репродуктивных потерь и показана его высокая прогностическая ценность (72,6% при первичной; 83,8% при повторной ранней потере беременности). Во-вторых, предложены лабораторные (отношение $t\text{-PA}/\text{PAI-1} \leq 0,14$) и доплерометрические ($\text{VFI} \leq 3,6$) маркеры повторных репродуктивных потерь у пациенток с потерей первой беременности и гипофибринолизом.

Практическую значимость имеет **разработанный и апробированный автором** новый алгоритм прегравидарной подготовки пациенток с потерей первой беременности в анамнезе и гипофибринолизом.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Результаты исследования уже внедрены на уровне региона в клиническую практику поликлиники «Консультативно-диагностический центр» ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, женской консультации НУЗ ОКБ на ст. Барнаул ОАО РЖД и в амбулаторное звено КГБУЗ «Родильный дом №2, г. Барнаул». Основные положения диссертационной работы используются в педагогической практике на кафедре акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. Внедрение полученных результатов и разработанный алгоритм прегравидарной подготовки в практику медицинских организаций и образовательный процесс может быть продолжено в других субъектах РФ.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность. Диссертация Е.И. Лебедевой построена по классическому принципу и включает введение, обзор литературы, две главы результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Имеется приложение.

Текст изложен на 137 страницах машинописного текста, написан грамотным русским языком и научным стилем, легко и с большим интересом читается. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 16 рисунками. Список литературы составлен согласно действующим требованиям и включает 201 источник, из них 76 на русском и 126 на иностранных языках.

В разделе «Введение» автор достаточно убедительно обосновал актуальность избранной темы, её приоритетность, охраноспособность и медико-социальную значимость.

Цель работы отражает основное направление предпринятого исследования. Четыре задачи конкретны, последовательны и логически вытекают из поставленной цели.

«Положения, выносимые на защиту», полностью отражают выявленные автором новые факты и закономерности.

Обзор литературы содержит сведения по всем аспектам изучаемой проблемы, чрезвычайно интересен по содержанию и полезен в информационном плане, написан академическим стилем и правильным русским языком. Детально анализируя современное состояние вопроса в свете поставленной цели и задач исследования, автор создал убедительную предпосылку для собственного исследования, которую лаконично обосновал в конце данной главы. В этой главе хотелось бы увидеть сведения о существующих на сегодняшний день других методах коррекции гипофибринолиза, кроме детально описанной перемежающей пневматической компрессии.

Вопросы:

1. Имеются ли сведения литературы об альтернативных перемежающей пневматической компрессии методах коррекции гипофибринолитической активности сосудистой стенки?

2. Есть ли сравнительные исследования различных методов коррекции гипофибринолиза, ранжированы ли эти результаты по уровням доказательности рекомендаций?

Материал и методы клинического исследования. Избранный автором дизайн исследования позволяет полностью реализовать задачи и достичь поставленной цели. Использованные диссертантом методы исследования многочисленны, стандартизованы, современны и адекватны поставленным цели и задачам. Для обработки результатов исследования автором применены разнообразные методы статистического анализа. Использование для статистической обработки данных современных сертифицированных прикладных программ позволяет считать полученные выводы исследования достоверными и обоснованными.

Вопрос:

Почему вы исследовали уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов в плазме, а не уровень Д-димеров?

Результаты собственных исследований изложены в 2 главах. Огромный фактический материал, представленный в этих главах, изложен в строгой логической последовательности и систематизирован в 19 корректно составленных таблицах. 16 диаграмм значительно облегчают восприятие представленных сведений.

Вопрос:

Не повлияла ли на полученные результаты и их интерпретацию статистически значимая разница в сравниваемых группах в частоте распространенности варикозной болезни вен нижних конечностей ($p=0,002$) и аутоиммунного

тиреоидита ($p=0,012$), скудных/редких менструаций (N91), дисфункции яичников (E28) ($p=0,004$), которые регистрировались чаще у пациенток с повторной репродуктивной потерей в сравнении с женщинами группы благополучного завершения второй беременности?

В разделе **«Заключение»** Е.И. Лебедева суммировала и проанализировала фактические данные, полученные по каждому из направлений проведенного исследования, сравнив полученные результаты со сведениями отечественной и зарубежной научной литературы.

Выводы в количестве 5 соответствуют задачам и результатам проведенного исследования и свидетельствуют о том, что автор полностью выполнил поставленные задачи и цель исследования.

Практические рекомендации основаны на результатах исследования, полученных автором, и могут быть внедрены в клиническую практику.

Список литературы составлен согласно действующим правилам.

Результаты работы достаточно апробированы и внедрены. По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 3 в рецензируемых журналах списка ВАК РФ. Несомненной заслугой диссертанта и достоинством работы является наличие Свидетельства о государственной регистрации базы данных №2020620055 «Факторы риска первичных и повторных репродуктивных потерь в супружеских парах» (заявка №2019622534, дата поступления 24 декабря 2019 г., дата государственной регистрации в Реестре баз данных 15 января 2020 г.).

Автореферат написан в соответствии с требованиями ВАК Минобробразования РФ и отражает основные направления исследования и полученные результаты.

Мнение о научной работе соискателя в целом. Автором выполнено исследование, имеющее научное и практическое значение. Содержание работы соответствует паспорту специальности ВАК 14.01.01 - акушерство и гинекология. Области исследований: п.1. Физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины, п.4. Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний. Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных. Вопросы, возникшие в процессе рецензирования работы, ни в коей мере не умаляют значимость и достоинства проведенного исследования.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней. Диссертационная работа Лебедевой Екатерины Игоревны на тему: «Персонафицированная прегравидарная подготовка пациенток с ранней потерей первой беременности в анамнезе и гипофибринолизом», является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором

По актуальности, новизне полученных результатов, методическому уровню, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости представленная для рецензии работа полностью отвечает требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, установленных п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 01.10.2018 г. №1168), а ее автор Лебедева Екатерина Игоревна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.